

Składniki mineralne w patogenezie otyłości i jej powikłaniach

The influence of minerals in the pathogenesis of obesity and its complications

Marta Kubasik¹,
Paweł Bogdański¹,
Joanna Suliburska²

¹Katedra i Zakład Leczenia Otyłości,
Zaburzeń Metabolicznych
oraz Dietetyki Klinicznej
Uniwersytet Medyczny

im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
²Instytut Żywienia Człowieka i Dietetyki,
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

STRESZCZENIE

Otyłość stanowi jeden z głównych problemów zdrowotnych XXI wieku. Na całym świecie podejmowane są działania mające na celu walkę z otyłością i zapobieganie jej skutkom. Przyczyny epidemii otyłości są złożone, jednak największe znaczenie w rozwoju otyłości prostej ma utrzymujący się przez długi okres czasu dodatni bilans energetyczny, wynikający z nadmiernej podaży energii w stosunku do wydatku energetycznego związanego z podstawową przemianą materii, aktywnością fizyczną i termogenezą. Ryzyko wystąpienia powikłań spowodowanych otyłością wiąże się z ilością tkanki tłuszczowej, jej lokalizacją oraz czasem trwania choroby. Nadmierna ilość tkanki tłuszczowej zgromadzona zwłaszcza w obrębie jamy brzusznej, przyczynia się do wielu niekorzystnych zmian metabolicznych ustroju. Dochodzi do zaburzeń czynności tkanki tłuszczowej, które wynikają z wewnątrzkomórkowego nagromadzenia lipidów, stresu oksydacyjnego, insulinooporności, zmian w sekrecji adipokiny i mediatorów stanu zapalnego. Stężenie pierwiastków śladowych (cynku, miedzi, manganu, seleniu, jodu i żelaza) mają znaczący wpływ na aktywność enzymów antyoksydacyjnych, a tym samym na walkę ze stresem oksydacyjnym, zapobiegając licznym uszkodzeniom w organizmie. W wielu badaniach udowodniono zmniejszone stężenie mikro i makroelementów oraz witamin u osób z nadmierną masą ciała. Literatura dostarcza mocnych dowodów na udział pierwiastków śladowych w licznych przemianach metabolicznych ustroju, a także poprawę profilu metabolicznego, w tym redukcję masy ciała w wyniku zastosowanej suplementacji.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2018, tom 9, nr 4, 141–151)

Słowa kluczowe: otyłość, składniki mineralne, stres oksydacyjny

ABSTRACT

Obesity is one of the main health challenge of the 21st century. All over the world actions are taken to fight against obesity and prevent its consequences. The causes of the obesity epidemic are complex, but the most important in the development of primary obesity is the positive energy balance that lasts for a long time, resulting from excessive energy supply in relation to the energy expenditure associated with, physical activity and thermogenesis. The risk of complications caused by obesity is related to the amount of adipose tissue, its location and the duration of

Adres do korespondencji:

Marta Kubasik
Katedra i Zakład Leczenia Otyłości,
Zaburzeń Metabolicznych
oraz Dietetyki Klinicznej
UM im. K. Marcinkowskiego
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
email: marta.kubasik@gmail.com

Copyright © 2018 Via Medica
ISSN 2081–2450

the disease. Excessive fat accumulated especially in the abdominal contributes to many adverse metabolic changes in the body. Fatty dysfunction occurs, which results from intracellular lipid accumulation, oxidative stress, insulin resistance, changes in adipokine secretion and inflammatory mediators. The concentration of trace elements (zinc, copper, manganese, selenium, iodine and iron) have a significant influence on the activity of antioxidative enzymes, and therefore the fight against oxidative stress, preventing numerous injuries in the body. Many studies have shown reduced levels of micro and macroelements and vitamins in people with excessive body mass. The literature provides strong evidence for the contribution of trace elements in numerous metabolic changes in the body, as well as the improvement of the metabolic profile, including the reduction of body weight as a result of the supplementation used.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2018, tom 9, nr 4, 141–151)

Key words: obesity, minerals, oxidative stress

WSTĘP

Otyłość uznano za chorobę przewlekłą już ponad 50 lat temu. Stanowi jeden z głównych problemów zdrowotnych XXI wieku. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wpisała ją na Międzynarodową Listę Chorób i Problemów Zdrowotnych (tzw. klasyfikacja ICD-10 [*International Statistical Classification of Diseases and Related Problems*]). Na początku XX wieku roczne spożycie cukru wynosiło 5 kg na osobę, obecnie nawet 40 kg [1]. Dynamicznie wzrasta konsumpcja wysoko przetworzonej żywności, w tym rafinowanych węglowodanów. Światowa Organizacja Zdrowia alarmuje, że problem otyłości dotyczy około 650 mln ludzi na świecie (w Polsce na otyłość choruje 23,2% populacji) i uznaje otyłość za najgroźniejszą chorobę przewlekłą. Nadmierna masa ciała stanowi piątą co do częstości czynnik ryzyka zgonów na świecie, a prawie 2,8 mln dorosłych ludzi umiera rocznie w wyniku nadwagi lub otyłości [2]. Wyniki badania WOBASZ II wykazały, że w polskiej populacji odsetek osób dorosłych z otyłością wynosił dla mężczyzn 24,4% i 25% dla kobiet [3]. Niepokojący jest fakt, że coraz większą grupę osób z otyłością stanowią dzieci [4].

Przyczyny epidemii otyłości są złożone, jednak podstawową przyczyną jej rozwoju jest

nieprawidłowe odżywienie, które skutkuje dodatnim bilansem energetycznym. Otyłość jest wymieniana w Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych Światowej Organizacji Zdrowia jako „choroba spowodowana nadmierną podażą energii”. Otyłość prosta dotyczy 80–90% ogółu przypadków zachorowań, natomiast otyłość wtórna towarzyszy licznym chorobom (m.in. zaburzeniom endokrynologicznym, chorobom genetycznym, chorobom organicznym podwzgórza, zespołom uwarunkowanym genetycznie, lub schorzeniom jatrogennym) [5]. Wśród konsekwencji zdrowotnych otyłości wskazuje się: powikłania sercowo-naczyniowe (m.in. nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, zaburzenia lipidowe), oddechowe (m.in. bezdech senny i astma), neurologiczne (m.in. udar mózgu), żołądkowo-jelitowe i wątrobowe (m.in. cukrzyca typu II i stan przedcukrzycowy), endokrynologiczne (m.in. zaburzenia płodności i przedwczesne dojrzewanie), kostno-szkieletowe (m.in. choroby zwyrodnieniowe stawów), nerkowe, a także konsekwencje psychospołeczne (m.in.: niska samoocena, lęk, depresja, zaburzenia odżywiania) oraz wyższe ryzyko zapadalności na niektóre nowotwory [6]. Ryzyko wystąpienia powikłań spowodowanych otyłością u poszczegól-

nych osób wiąże się z ilością tkanki tłuszczowej, jej lokalizacją (otyłość brzuszna lub otyłość pośladkowo-udowa) oraz czasem trwania choroby zasadniczej [7]. W praktyce klinicznej stan odżywienia pacjenta jest mierzony za pomocą wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*). Za otyłość uznaje się stan, gdy wskaźnik BMI jest większy lub równy 30 kg/m^2 . Wskaźnik nie uwzględnia dodatkowych istotnych klinicznie czynników, takich jak: płeć, wiek, obrzęków czy masy mięśniowej [8]. Według najnowszych wytycznych *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) oraz *American College of Endocrinology* (ACE) z 2016 roku wyróżnia się trzy stopnie otyłości, które oprócz wskaźnika BMI uwzględniają również powikłania tej jednostki chorobowej: otyłość 0 stopnia $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, bez powikłań otyłości; otyłość I stopnia $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ i ≥ 1 powikłanie o lekkim lub umiarkowanym nasileniu; otyłość II stopnia $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ i ≥ 1 ciężkie powikłanie otyłości, które wymaga istotnego zmniejszenia masy ciała w celu efektywnego leczenia [9, 10] (tab. 1).

Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (IDF, *International Diabetes Federation*) już w 2005 roku wprowadziła pojęcie otyłości brzusznej definiowanej jako obwód talii powyżej 94 cm dla mężczyzn i ponad 80 cm dla kobiet (dla populacji europejskiej). W praktyce przydany jest jednak pomiar wskaźnika talia-biodra (WHR, *waist-to-hip ratio*), który oddaje stosunek obwodu talii do bioder. Dzięki niemu rozpoznajemy otyłość brzuszną inaczej nazywaną otyłością androidalną (WHR $\geq 0,8$ u mężczyzn, u kobiet $\geq 1,0$) lub otyłość pośladkowo-udową czyli gynoidalną (WHR $< 0,8$ u mężczyzn, u kobiet $< 1,0$) [11]. Dzięki takim pomiarom uzyskuje się informację, w którym miejscu ciała u pacjenta dochodzi do największej kumulacji tkanki tłuszczowej. Inną metodą oceny zawartości tkanki tłuszczowej w ustroju pozwalającą rozpoznać otyłość definiowaną jako odsetek zawartości tkanki

tłuszczowej w ustroju jest metoda bioelektrycznej impedancji (kryteria rozpoznania to dla mężczyzn $> 25\%$, dla kobiet $> 35\%$). Natomiast za najlepszą metodę mierzenia zawartości tkanki tłuszczowej wisceralnej uznaje się tomografię komputerową (pole tłuszczu trzewnego $> 100 \text{ cm}^2$ wskazuje na otyłość trzewną) [12]. Otyłość trzewna to nagromadzenie tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej (VAT, *visceral adipose tissue*) nieproporcjonalnie do całkowitej zawartości tłuszczu w organizmie, poprzez zwiększenie objętości adipocytów, a następnie ich hipertrofii — a w dalszej kolejności do zmian zapalnych tkanki tłuszczowej trzewnej. Obecnie tkanka tłuszczowa nie jest postrzegana wyłącznie jako magazyn energetyczny. Uważa się, że aktywnie uczestniczy w przemianach metabolicznych ustroju, czyniąc ją największym wewnątrzwydzielniczym narządem człowieka. Tkanka tłuszczowa pełni funkcję immunologiczną, metaboliczną oraz endokrynną, związaną z wydzielanymi adipokinami, czyli substancjami mającymi wpływ na funkcjonowanie innych komórek, a także enzymami, czynnikami wzrostu oraz cytokinami [13]. Zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej powoduje dysfunkcję hormonalną, powodując zwiększenie uwalniania adipokin do układu krążenia (takich jak: leptyna, rezystyna, białko wiążące retinol, lipokaina 2, białko podobne do angiopoetyny 2 i wisfatyna), cytokin prozapalnych: TNF- α (*tumor necrosis factor alfa*), IL-6 (*interleukine*), IL-18, białka chemotaktycznego dla monocytów CCL2 (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein 1*) oraz CXCL5 (CXC, *chemokine ligand 5*), a zmniejszenie uwalniania przeciwzapalnych adipokin, między innymi adiponektyny i IL-10 [14]. W związku z powyższym, otyłość jest związana z występowaniem stanu przewlekłego zapalenia (LGI, *low grade inflammation*). W stanie zapalnym tkanki tłuszczowej rośnie aktywność lipazy lipoproteinowej (LPL, *lipoprotein lipase*) oraz tempo lipolizy pod-

►► Zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej powoduje dysfunkcję hormonalną ◀◀

►► Otyłość jest związana z występowaniem stanu przewlekłego zapalenia ◀◀

►► Dodatni bilans energetyczny towarzyszący otyłości przyczynia się do powstania szeroko pojętego stresu w komórce ◀◀

►► Ważne w systemie enzymatycznej walki ze stresem okazują się pierwiastki śladowe, które wchodzą w skład enzymów antyoksydacyjnych ◀◀

stawowej, co prowadzi to do zwiększenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) w surowicy. Nadmiar WKT stymuluje wątrobową syntezę i zwiększone uwalnianie do krwi lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL, *very low-density lipoproteins*). Profil lipidów staje się bardziej aterogenny z powodu wzrostu stężenia lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoproteins*). Zwiększony udział frakcji LDL cząstek o mniejszych rozmiarach i dużej gęstości, tak zwanych małych, gęstych LDL (sdLDL, *small dense low-density lipoproteins*) zwiększa ryzyko miażdżycy, które wynika między innymi z ich zwiększonej podatności na oksydację, obniżonego powinowactwa do receptorów LDL wydłużającego czas ich przebywania we krwi oraz większej zdolności do wiązania się ze ścianą naczyń. Ponadto obniża się stężenie ateroprotekcyjnej frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoproteins*) i wzrasta stężenie triglicerydów (TG, *triglycerides*), które gromadzą się w tkankach insulinowrażliwych, między innymi mięśniach i wątrobie. Dochodzi wówczas do nasilenia wątrobowej produkcji glukozy oraz hamowania wychwytu i utylizacji glukozy w tkankach obwodowych, co może skutkować wzrostem insulinooporności [15]. Obserwuje się liniową zależność między stężeniem interleukiny-6 a insulinoopornością, będącą odzwierciedleniem blokowania receptorów insulinowych w tkankach przez cytokiny prozapalne [16]. Zaobserwowano, że jedna z adipokin zależna od cynku: zinc- α -glikoproteina (ZAG) wpływa na metabolizm lipidów. Nasila katabolizm lipidów (podobnie jak czynnik mobilizującym lipidy LMF [*lipid-mobilising factor*]), powodując aktywację lipolizy bezpośrednio przez stymulację cyklazy adenylowej występującej w adipocytach [17]. W badaniach stwierdzono, że dieta wysokotłuszczowa, otyłość i stan zapalny hamują syntezę ZAG. Wyniki również sugerują, że ZAG może być skuteczny w leczeniu otyłości [18].

Dodatni bilans energetyczny towarzyszący otyłości przyczynia się do powstania szeroko pojętego stresu w komórce. Stres oksydacyjny to zaburzenie równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej organizmu i przesunięcie jej w kierunku reakcji utleniania i produkcji reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*) [19]. Powoduje to liczne uszkodzenia w organizmie, między innymi peroksydację lipidów, uszkodzenia DNA oraz białek. Naturalny system antyoksydacyjny ustroju składa się z enzymów antyoksydacyjnych i licznych endogennych i egzogennych związków, które wchodzą w reakcje z ROS [20]. Do pierwotnych antyoksydantów zalicza się enzymy, takie jak: katalaza (CAT, *catalase*), peroksydaza glutationowa (GPX, *glutathione peroxidase*), oraz dysmutaza ponadtlenkowa (SOD, *superoxide dismutase*), których główną rolą jest zapobieganie tworzeniu się wolnych rodników. Do nieenzymatycznych antyoksydantów zwanych inaczej „zmiataczami wolnych rodników” należą witaminy: C, E i β -karoten i inne związki.

ROLA SKŁADNIKÓW MINERALNYCH

Ważne w systemie enzymatycznej walki ze stresem okazują się pierwiastki śladowe, które wchodzą w skład enzymów antyoksydacyjnych. Składniki mineralne stanowią grupę składników odżywczych, które należą do związków egzogennych, a więc powinny być dostarczane z pożywieniem. Należą do nich: magnez, potas, sód, wapń, fosfor, chlor, siarka (makroskładniki) oraz jod, żelazo, miedź, fluor, cynk, mangan, molibden, selen, kobalt, chrom (mikroskładniki) [21]. W celu przeciwdziałania skutkom stresu oksydacyjnego, organizm wykształcił mechanizmy obronne oparte na wychwytywaniu wolnych rodników, hamowaniu ich tworzenia oraz chelatowaniu jonów metali przejściowych, katalizujących reakcje wolnorodnikowe. Mangan, miedź oraz cynk są składnikami enzymów z grupy

Tabela 1. Nowe kategorie otyłości — wytyczne *The American Association of Clinical Endocrinologists/The American College of Endocrinology (AAACE/ACE)*
Table 1. New obesity classification — guidelines *The American Association of Clinical Endocrinologists/The American College of Endocrinology (AAACE/ACE)*

| Rozpoznanie | BMI | Obecność powikłań |
|--------------------|--------------------------------------|--|
| Nadwaga | BMI \geq 25–29,9 kg/m ² | Bez powikłań otyłości |
| Otyłość 0 stopnia | BMI \geq 30 kg/m ² | Bez powikłań otyłości |
| Otyłość I stopnia | BMI \geq 25 kg/m ² | \geq 1 powikłanie o łagodnym lub średnim nasileniu |
| Otyłość II stopnia | BMI \geq 25 kg/m ² | \geq 1 ciężkie powikłanie |

Tabela 2. Powikłania związane z otyłością, powodowane bądź zaostrzane przez nadmiar tkanki tłuszczowej
Table 2. Complications associated with obesity, caused or exacerbated by excess fat

Stany związane z ryzykiem rozwoju cukrzycy, zespół metaboliczny, stan przedcukrzycowy (nieprawidłowa glikemia na czczo [IFG], nieprawidłowa tolerancja glukozy [IGT])
 Cukrzyca typu 2
 Dyslipidemia
 Nadciśnienie tętnicze
 Choroba sercowo-naczyniowa lub zwiększona umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych
 Niealkoholowe stłuszczenie wątroby
 Zespół policystycznych jajników
 Niepłodność żeńska
 Hipogonadyzm męski
 Obturacyjny bezdech senny
 Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc
 Choroba zwyrodnieniowa stawów
 Wysiłkowe nietrzymanie moczu
 Choroba refluksowa przełyku
 Depresja

dysmutaz ponadtlenkowych (MnSOD, Cu/ZnSOD), które katalizują reakcję dysmutacji anionorodnika ponadtlenkowego do nadtlenu wodoru i tlenu. Selen to element strukturalny licznej grupy selenobiałek występujących w organizmie, niezbędnych do jego prawidłowego funkcjonowania. Natomiast jony żelaza wchodzi w skład CAT, która posiada bardzo wysoki potencjał oksydoredukcyjny. Wyniki wielu badań wskazują na występowanie niedoborów składników mineralnych u osób otyłych,

nie tylko związanych z niewystarczającym spożyciem składników odżywczych, ale jak zauważono — zmienionych procesów metabolicznych u tych chorych, co stanowi obszar do dalszych badań [22]. Niskie stężenie mikroelementów obserwowane wraz ze wzrostem objętości tkanki tłuszczowej może wynikać z niewystarczającego spożycia składników odżywczych, zmian w ich metabolizmie oraz w ich dystrybucji. Niedobór lub nadmiar któregośkolwiek z nich może skutkować zaburzeniami homeostazy

►► Cynk jest mikrośladnikiem, na który dzienne zapotrzebowanie waha się w granicach 10–15 mg na dobę ◀◀

organizmu (tab. 2).

Cynk jest mikrośladnikiem, na który dzienne zapotrzebowanie waha się w granicach 10–15 mg na dobę. Dobrymi źródłami są: mięso, jaja, nasiona słonecznika, dyni, kiełki, otręby pszenne, ryby i ostrygi. Wchłanianie cynku odbywa się w dwunastnicy i jelicie cienkim, jego biodostępność waha się między 20 a 40%. Całkowita zawartość tego pierwiastka w organizmie ludzkim wynosi 1,5–4 g. W osoczu cynk związany jest z albuminą i α 2-makroglobuliną. Jest pierwiastkiem pełniącym w ludzkim organizmie wiele funkcji, które można podzielić na trzy podstawowe: katalityczną, strukturalną oraz regulatorową. Pierwiastek ten działa jako katalizator enzymów biorących udział w metabolizmie lipidów, węglowodanów i białek [23]. Dehydrogenaza mleczanowa i alkoholowa, fosfataza zasadowa, anhidraza węglanowa są najpowszechniejszymi enzymami, w których występuje cynk. Jony tego metalu uczestniczą w modyfikacji transkrypcji i naprawy DNA, indukcji lub hamowaniu apoptozy. Szacuje się, że występuje w ponad 300 enzymach i 2000 czynnikach transkrypcyjnych. Pełni kluczową rolę w regulacji przewlekłego stanu zapalnego poprzez redukcję cytokin, zmniejsza stres oksydacyjny poprzez udział w syntezie enzymów antyoksydacyjnych. Wspomniana wcześniej wewnątrzkomórkowa cynkowo-miedzianowa dysmutaza ponadtlenkowa (Cu-Zn SOD), natomiast pośrednio przez zdolność do inhibicji receptorów NMDA, reguluje czynność takich enzymów jak oksydaza NADPH czy syntaza tlenu azotu. Innym pośrednim mechanizmem regulacji równowagi oksydoredukcyjnej jest hamowanie, zależnej od jonów żelaza czy miedzi, peroksydacji lipidów. Ponadto cynk uczestniczy w ochronie grup sulfhydroloowych białek poprzez ich wiązanie. Dodatkowo bierze udział w regulacji odpowiedzi na stres oksydacyjny za pomocą czynnika transkrypcyjnego Nrf2, jak również powo-

duje wzmoczoną syntezę metalotionein, bogatych w tiolowe reszty cysteiny, działające jak zmiataacze wolnych rodników [24]. Inną grupą enzymów zależnych od cynku są metaloproteiny macierzy pozakomórkowej MMP (*matrix metalloproteinases*), które stanowią ponad 30 białek należących do grupy metacynkin. Zawierają w swojej cząsteczce atom cynku, będący katalizatorem enzymu. Syntetyzowane są w komórkach tkanki łącznej, będącymi enzymami proteolitycznymi zaangażowanymi w przebudowę macierzy pozakomórkowej. Wyniki badań sugerują, że mogą mieć związek z procesem adipogenezy i rozwojem otyłości. W badaniach uzyskano wyższe stężenia MMP-2 i MMP-9 (żelatynazy) u osób otyłych w porównaniu z osobami o prawidłowym BMI [25, 26]. W badaniach udowodniono korzystny wpływ cynku na profil metaboliczny oraz zmniejszenie masy ciała. W badaniu przeprowadzonym wśród otyłych pacjentów w wieku od 18–45 lat udowodniono znaczny spadek masy ciała i wartości BMI, jak również stężenia TG w surowicy, po podawaniu przez miesiąc glukonianu cynku w dawce 30 mg. W innym badaniu — leczenie osiemnastodniowe cynku w dawce 20 mg na dobę — spowodowało również znaczny spadek BMI. Suplementacja cynkiem wiązała się również z poprawą profilu lipoproteinowego (obniżone ApoB/ApoA1, cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL) [27]. W przeprowadzonym badaniu stwierdzono, że stężenie tego pierwiastka jest znacznie mniejsze u otyłych pacjentów. Zmniejszeniu stężenia cynku w surowicy towarzyszyły natomiast zwiększone stężenia w moczu, co wskazuje na zwiększone wydalanie cynku u osób otyłych. Wieloma badaniami objęto chorych na cukrzycę typ 2. Pierwiastek ten jest niezbędny do prawidłowej syntezy, przechowywania i wydzielania insuliny w komórkach β trzustki. Cynk odgrywa istotną rolę w utrzymaniu prawidłowej glikemii, reguluje zarówno

wydzielanie insuliny, jak i glukagonu, działając jako czynnik sygnalizacyjny. Hamuje wydzielanie glukagonu w odpowiedzi na wysokie stężenie glukozy, i odwrotnie, pobudza, gdy stężenie glukozy spada. Natomiast wydzielanie insuliny z komórek β trzustki odbywa się na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego, w którym początkowe uwalnianie cynku (stymulowane glukozą) pobudza wydzielanie insuliny, a następnie hamuje wydzielanie tego hormonu [28–30]. Obiecujące wyniki badań pojawiły się także w związku z suplementacją wapnia. Wapń jest makropierwiastkiem, na który codzienne zapotrzebowanie wynosi 1000 mg na dobę. Wchłanianie wapnia odbywa się w głównie w jelicie cienkim, a przyswajalność waha się od 30 do 40%. Produktami spożywczymi, z których wapń jest najlepiej przyswajalny, są mleko i jego przetwory. Udowodniono, że zwiększona podaż wapnia w diecie sprzyja zmniejszeniu masy ciała. Jak wynika z badań, dieta bogatowapniowa wykazuje korzystny wpływ na obniżenie zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie. Działanie to tłumaczy się wpływem wapnia na hamowanie lipogenezy, nasilenie lipolizy oraz obniżeniem wchłaniania kwasów tłuszczowych w jelicie wskutek tworzenia z nimi trudno rozpuszczalnych soli [31]. Z gospodarką wapnia związana jest witamina D, która, jak wykazują wyniki ostatnich badań, odgrywa kluczową rolę w patogenezie i prewencji chorób metabolicznych. Witamina D jest czynnikiem stymulującym aktywny jelitowy transport wapnia, zwiększa jego wchłanianie do 40–50%. Należy podkreślić, że tkanka tłuszczowa jest magazynem witaminy D. W tym aspekcie otyłość stanowi czynnik ryzyka niedoboru witaminy D, gdyż rozpuszczalna w tłuszczach 25(OH)D jest sekwestrowana w tkance tłuszczowej, co powoduje, że staje się biologicznie niedostępna. Potwierdzają to dane oparte na wielu badaniach epidemiologicznych i klinicznych, gdzie obserwuje się częstsze występowanie niedoboru witaminy D u oty-

łych osób, w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała [32]. Należałoby zwrócić uwagę na komponowanie zbilansowanych diet ubogoenergetycznych uwzględniających odpowiednią podaż nabiału o obniżonej zawartości tłuszczu oraz suplementację witaminy D. Miedź wchodzi w skład wielu białek enzymatycznych i nieenzymatycznych, wśród których znajdują się: oksydaza cytochromu c (białko oddychania komórkowego w mitochondrium), ceruloplazmina (enzym antyoksydacyjny, białko transportujące jony miedzi), hefajstyna (oksydaza żelazowa), hydroksylaza β -dopaminy (wytwarzająca neuroprzekazniki), dysmutaza ponadtlenkowa (Cu-Zn SOD), tyrozyńaza (melanogeneza) czy oksydaza lizylowa (wytwarza kolagen i elastynę). Wchłanianie miedzi odbywa się w dwunastnicy i wynosi około 35–50%, co stanowi około 1–2 mg w ciągu doby. Źródłem tego pierwiastka są głównie produkty zbożowe. Przemiana miedzi jest ściśle powiązana z przemianą żelaza. Miedź jest niezbędny do prawidłowego wchłaniania żelaza, natomiast zbyt duża podaż cynku może zaburzać wchłanianie tego pierwiastka. Miedzi przepisuje się rolę w metabolizmie lipidów. Wyniki badań dowodzą, że na niedobór tego pierwiastka może mieć wpływ na rozwój niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD, *nonalcoholic fatty liver disease*) [33]. Mangan jest aktywatorem wielu enzymów (hydrolazy, transferazy, dekarboksylazy) oraz bierze udział w syntezie białek, kwasów nukleinowych, lipidów, w metabolizmie mukopolisacharydów i wodorowęglanów oraz procesach antyoksydacyjnych, wchodząc w skład enzymów przeciwutleniających-manganowej dysmutazy ponadtlenkowej (Mn-SOD). W organizmie człowieka stężenie manganu największe jest w wątrobie. Codzienne zapotrzebowanie na mangan wynosi 2–5 mg/dobę. Dobrym źródłem manganu w diecie są suche nasiona roślin strączkowych, produkty zbożowe z pełnego

▶▶ Wapń jest makropierwiastkiem, na który codzienne zapotrzebowanie wynosi 1000 mg na dobę ◀◀

▶▶ Witamina D odgrywa kluczową rolę w patogenezie i prewencji chorób metabolicznych ◀◀

▶▶ Miedź wchodzi w skład wielu białek enzymatycznych i nieenzymatycznych ◀◀

▶▶ Mangan jest aktywatorem wielu enzymów. Codzienne zapotrzebowanie wynosi 2–5 mg/dobę ◀◀

►► Magnez to najważniejszy kation wewnątrzkomórkowy (razem z potasem) aktywujący ponad 300 enzymów ◀◀

ziarna, kasza gryczana i orzechy. Magnez to najważniejszy kation wewnątrzkomórkowy (razem z potasem) aktywujący ponad 300 enzymów, między innymi enzymów uczestniczących w przemianach węglowodanów i metabolizmie tłuszczów. Jest także zaangażowany w większość reakcji hormonalnych. W organizmie człowieka znajduje się około 25–35 g magnezu, z czego około 53% jest zmagazynowane w kościach, 46% w mięśniach i tkankach miękkich, a tylko 1% we krwi. Magnez bierze udział w biosyntezie białka, przewodnictwie nerwowym, kurczliwości mięśni (antagonista wapnia), procesach termoregulacji, odgrywa istotną rolę w homeostazie mineralnej organizmu i kości [34]. Zapotrzebowanie na magnez jest zróżnicowane w zależności od płci, wieku i stanu fizjologicznego. W okresie ciąży i laktacji, a także intensywnego wysiłku fizycznego zapotrzebowanie na magnez wzrasta. Zalecana podaż tego składnika w diecie u kobiet powinna wynosić 320 mg, a mężczyzn 420 mg dziennie. Na podstawie badania WOBASZ przeprowadzonego w latach 2003–2005 w Polsce, stwierdzono niewystarczające spożycie magnezu w diecie zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Przystawalność magnezu z żywności wynosi około 50%. Wchłanianie jonów magnezu występuje głównie w jelicie czczym i jelicie krętym, gdzie panuje kwaśne środowisko. Dobrym źródłem magnezu są kakao, nasiona słonecznika, migdały, kasza gryczana. mogą być również wody mineralne, zwłaszcza wysoko zmineralizowane. Wysoka zawartość tłuszczu ogranicza przyswajanie magnezu. Jego wchłanianie hamuje również obecność wapnia, fosforu, błonnika, fitynianów [35]. W suplementach diety należy wybierać jego związki organiczne, gdyż są lepiej rozpuszczalne, a obecność witaminy B6 w dostępnych preparatach zwiększa wchłanianie i transport tego pierwiastka.

Chrom uczestniczy w metabolizmie kwasów nukleinowych, lipidów, i węglowodanów.

Wszystkie jego naturalne związki zawierają chrom na III stopniu utlenienia, natomiast pochodne kwasu chromowego VI są produktem przemysłowym i wysoce toksycznymi. Chrom na III stopniu utlenienia jest mikroelementem niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania organizmów żywych. Dobrym źródłem w pożywieniu są drożdże, ziarna zbóż, wątroba. Dobowe zapotrzebowanie na ten pierwiastek wynosi 0,05–0,2 mg. Wchłanianie soli chromu III jest niskie i wynosi 0,4–2,5%, zmniejszają je fityniany, natomiast aminokwasy, szczawiany, witamina C i kwas nikotynowy mogą znamiennie zwiększać wchłanianie chromu poprzez działanie chelatujące. Rola chromu w terapiach odchudzających stała się w ostatnich latach popularnym tematem badawczym i budzi wiele kontrowersji [36]. Chrom wchodzi w skład czynnika tolerancji glukozy (GTF, *glucose tolerance factor*), a jego działanie polega między innymi na zwiększeniu liczby receptorów dla insuliny oraz aktywacji receptora insulinowego przez jego fosforylację, wpływając ostatecznie na poprawę gospodarki węglowodanowej. Wyniki badań nad wpływem suplementacji chromem na masę ciała nie są jednoznaczne, a wiele z nich nie wykazało istotnego wpływu tej suplementacji na redukcję masy ciała. Natomiast suplementacja chromem u pacjentów z cukrzycą typ 2 skutkowała obniżeniem glikemii na czczo, poposiłkowego stężenia glukozy oraz wzrostem wrażliwości tkanek na działanie insuliny [37]. Mimo pozytywnych badań, Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, *American Diabetes Association*) nie zaleca stosowania suplementacji chromem przez osoby chore na cukrzycę. Zwraca natomiast uwagę na toksyczny i kancerogenny wpływ przy nadmiernym spożyciu suplementów zawierających chrom, mając na uwadze fakt, że chrom może zmieniać swoje stopnie utlenienia i wpływać na równowagę pro-

►► Chrom uczestniczy w metabolizmie kwasów nukleinowych, lipidów, i węglowodanów ◀◀

oksydacyjno-antyoksydacyjną.

Selen jest ważnym składnikiem enzymów oksydoredukcyjnych, wchodzi w skład związków organicznych: selenometioniny oraz selenocysteiny, które tworzą enzymy: peroksydazę glutationową, reduktazę tioredoksynową, dejonidazę jodotyroninową oraz selenoprotein [38]. Selen jest niezbędny do prawidłowej syntezy, aktywacji i metabolizmu hormonów tarczycy. Pierwiastek ten ma działanie profilaktyczne w zatruciu metalami ciężkimi (takimi jak kadm, ołów, arsen, rtęć, tlen) poprzez tworzenie z nimi nieaktywnych, nietoksycznych kompleksów. Pozytywną rolę tego mikroskładnika potwierdzono w zapobieganiu chorobom zapalnym, sercowo-naczyniowym i neurologicznym. Wyniki ostatnich badań wskazują na działanie przeciwnowotworowe. Związki selenu są dobrze wchłaniane, przy czym selen w postaci organicznej jest lepiej przyswajalny niż w postaci nieorganicznych (selenin, selenian). Średnio przyswajalność selenu z diety waha się w granicach 55–65%. Czynniki ułatwiającymi przyswajanie selenu są: białko (metionina), witaminy A, E, C. Dobrym źródłem selenu są owoce morza, chude czerwone mięso, otręby, kiełki zbożowe, pełnoziarniste produkty zbożowe, orzechy brazylijskie, ryby morskie. Zapotrzebowanie na selen wynosi około 45 µg na dobę.

Jod jest niezbędny do wytwarzania hormonów tarczycy: tyroksyny i trijodotyroniny. Hormony te wpływają między innymi na prawidłowy rozwój oraz funkcjonowanie mózgu, układu nerwowego i układu kostnego. Biorą udział w przemianach białek, tłuszczu, węglowodanów i witamin. Regulują procesy wzrostu i dojrzewania komórek. Odpowiadają za utrzymanie prawidłowej temperatury ciała. Jod posiada silne działanie antyoksydacyjne. Najwięcej jodu zawierają owoce morza (ryby, małże, ostrygi, krewetki) oraz sól kuchenna (w Polsce, od 1997 roku wprowadzono obowiązek

powszechnego jodowania soli kuchennej). Żelazo w organizmie występuje w hemoglobinie, mioglobinie, enzymach tkankowych oraz w formie zapasowej (ferretynie). Wchłanianie żelaza odbywa się w dwunastnicy i wynosi około 10–15%, co stanowi około 1–2 mg żelaza w ciągu doby. Pierwiastek ten jest lepiej przyswajalny w połączeniach hemowych niż niehemowych, korzystny wpływ na wchłanianie mają produkty mięsne i bogate w witaminę C. Żelazo wchodzi w skład CAT, każda z podjednostek katalazy ma układ hemowy z położonym centralnie atomem żelaza, najwydajniejszego enzymu antyoksydacyjnego w komórkach, chroniąc je przed skutkami toksycznego działania nadtlenu wodoru. Obserwowany niedobór żelaza u osób otyłych tłumaczy się wpływem prozapalnych cytokin, takich jak IL-1 i IL-6, które stanowią silne induktory wytwarzania hepcydyny w wątrobie, a ta z kolei hamuje białko błonowe obecne w makrofagach i enterocytach — ferroportynę, obniżając tym samym stężenie żelaza w surowicy i dostępność żelaza w erytropoezie [39].

WNIOSKI

Udział składników mineralnych w licznych przemianach metabolicznych wskazuje na to, że ich nieodpowiednia podaż może prowadzić do rozwoju wielu chorób metabolicznych i otyłości. Nadmierna ilość tkanki tłuszczowej u osób otyłych prowadzi do układowego stanu zapalnego, dysfunkcji hormonalnej, a w wymiarze biochemicznym do zachwiania równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej ustroju. W konsekwencji staje się przyczyną rozwoju metabolicznych powikłań otyłości (dyslipidemii aterogennej, hiperglikemii, insulinooporności i in.). Leczenie osoby otyłej polega na modyfikacji stylu życia, która obejmuje między innymi zwiększenie wysiłku fizycznego, zmniejszenie kaloryczności diety, ale także odpowiednią podaż witamin i składników mineralnych. Niezbędne składniki

▶▶ Selen jest ważnym składnikiem enzymów oksydoredukcyjnych, wchodzi w skład związków organicznych ◀◀

▶▶ Jod jest niezbędny do wytwarzania hormonów tarczycy: tyroksyny i trijodotyroniny. Hormony te wpływają między innymi na prawidłowy rozwój oraz funkcjonowanie mózgu, układu nerwowego i układu kostnego ◀◀

▶▶ Żelazo w organizmie występuje w hemoglobinie, mioglobinie, enzymach tkankowych oraz w formie zapasowej (ferretynie) ◀◀

▶▶ Udział składników mineralnych w licznych przemianach metabolicznych wskazuje na to, że ich nieodpowiednia podaż może prowadzić do rozwoju wielu chorób metabolicznych i otyłości ◀◀

odżywcze muszą być dostarczane w odpowiednich ilościach i proporcjach z pożywieniem. U osób otyłych częściej niż u osób z prawidłową masą ciała występują niedobory mikrośladków, wynikające z niedostatecznego spożywania, wchłaniania lub zwiększonego ich wydalania. Poznanie roli składników mineralnych jaką pełnią w regulacji szlaków metabolicznych, budzi nadzieję w identyfikacji nowych strategii terapeutycznych zapobiegających otyłości.

PIŚMIENNICTWO:

1. Rocznik Statystyczny Rolnictwa 2017. Główny Urząd Statystyczny, Warszawa.
2. Obesity and overweight. Fact Sheets. World Health Organization, Updated February 2018.
3. Stepaniak U, Micek A, Waśkiewicz A, et al. Prevalence of general and abdominal obesity and overweight among adults in Poland. Results of the WOBASZ II study (2013-2014) and comparison with the WOBASZ study (2003-2005). *Pol Arch Med Wewn.* 2016; 126(9): 662–671, doi: [10.20452/pamw.3499](https://doi.org/10.20452/pamw.3499), indexed in Pubmed: [27535012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27535012/).
4. Inchley J. Growing up unequal: Gender and socioeconomic differences in young people's health and well-being, Health policy for children and adolescents 7. WHO. 2016; 3: 93–105.
5. Czerwińska E, Walicka M, Marcinowska-Suchowierska E. Otyłość – czy zawsze prosta? *Postępy Nauk Medycznych.* 2013(4): 307–310.
6. Tatoń J, Czech A, Bernas M. Otyłość: zespół metaboliczny. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
7. Kwon H, Kim D, Kim JS. Body fFat distribution and the risk of incident metabolic syndrome: a longitudinal cohort study. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 10955, doi: [10.1038/s41598-017-09723-y](https://doi.org/10.1038/s41598-017-09723-y), indexed in Pubmed: [28887474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28887474/).
8. Psurek A, Szymborska-Kajane A, Wróbel M, et al. Obesity and cardiometabolic risk. *Przewodnik Lekarski.* 2008; 3: 10-17.
9. Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2015 Consensus Statement — Executive Summary. *Endocr Pract.* 2015; 21(12): 1403-1414.
10. Ostrowska L, Orywał K, Stefańska E. Otyłość. Diagnostyka laboratoryjna w dietetyce. 2018; 8: 121–122.
11. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994; 73(7): 460–468, indexed in Pubmed: [8141087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8141087/).
12. Jensen MD, Kanaley JA, Reed JE, et al. Measurement of abdominal and visceral fat with computed tomography and dual-energy x-ray absorptiometry. *Am J Clin Nutr.* 1995; 61(2): 274–278, doi: [10.1093/ajcn/61.2.274](https://doi.org/10.1093/ajcn/61.2.274), indexed in Pubmed: [7840063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7840063/).
13. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation.* 2000; 102(2): 179–184, indexed in Pubmed: [10889128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10889128/).
14. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011; 11(2): 85–97, doi: [10.1038/nri2921](https://doi.org/10.1038/nri2921), indexed in Pubmed: [21252989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21252989/).
15. Czyżewska M, et al. Zaburzenia metabolizmu lipoprotein w zespole metabolicznym. *Postępy Hig Med.* 2010; 64: 1–10.
16. Wroński M. Interwencja metaboliczna w trudnych sytuacjach klinicznych. *Chirurgia po Dyplomie.* 2015(5).
17. Garrido-Sánchez L, García-Fuentes E, Fernández-García D, et al. Zinc-alpha 2-glycoprotein gene expression in adipose tissue is related with insulin resistance and lipolytic genes in morbidly obese patients. *PLoS One.* 2012; 7(3): e33264, doi: [10.1371/journal.pone.0033264](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033264), indexed in Pubmed: [22442679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22442679/).
18. Mracek T, Gao D, Tzanavari T, et al. Downregulation of zinc-{alpha}2-glycoprotein in adipose tissue and liver of obese ob/ob mice and by tumour necrosis factor-alpha in adipocytes. *J Endocrinol.* 2010; 204(2): 165–172, doi: [10.1677/JOE-09-0299](https://doi.org/10.1677/JOE-09-0299), indexed in Pubmed: [19934249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19934249/).
19. Karpińska A, Gromadzka G. Oxidative stress and natural antioxidant mechanisms: the role in neurodegeneration. From molecular mechanisms to therapeutic strategies. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej.* 2013; 67: 43–53, doi: [10.5604/17322693.1029530](https://doi.org/10.5604/17322693.1029530).
20. Huraux C, Makita T, Kurz S, et al. Superoxide production, risk factors, and endothelium-dependent relaxations in human internal mammary arteries. *Circulation.* 1999; 99(1): 53–59, indexed in Pubmed: [9884379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9884379/).
21. Węglińska I, Słaba W, Suliburska J. Terapia diety i leczenie farmakologiczne otyłości w aspekcie problemu niedożywienia osób otyłych. *Forum Zaburzeń Metabolicznych.* 2011; 2(4): 239–244.
22. Via M. The malnutrition of obesity: micronutrient deficiencies that promote diabetes. *ISRN Endocrinol.* 2012; 2012: 103472, doi: [10.5402/2012/103472](https://doi.org/10.5402/2012/103472), indexed in Pubmed: [22462011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22462011/).
23. Gapys B, Raszeja-Specht A, Bielarczyk H. Rola cynku w procesach fizjologicznych i patologicznych organizmu. *Diagn Lab.* 2014; 50(1): 45–52.
24. Marreiro Dd, Cruz KJ, Morais JB, et al. Zinc and oxidative stress: current mechanisms. *Antioxidants (Basel).* 2017; 6(2), doi: [10.3390/antiox6020024](https://doi.org/10.3390/antiox6020024), indexed in Pubmed: [28353636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28353636/).
25. Florys B, Głowińska-Olszewska B, Urban M. Ocena stężenia wybranych metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP-2, MMP-9) u dzieci i młodzieży z otyłością prostą. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego.* 2006; 179(12): 183.
26. Derosa G, Ferrari I, D'Angelo A, et al. Matrix metalloproteinase-2 and -9 levels in obese patients. *Endothelium.* 2008; 15(4): 219–224, doi: [10.1080/10623320802228815](https://doi.org/10.1080/10623320802228815), indexed in Pubmed: [18663625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18663625/).
27. Payahoo L, Ostadrahimi A, Mobasser M, et al. Effects

- of zinc supplementation on the anthropometric measurements, lipid profiles and fasting blood glucose in the healthy obese adults. *Adv Pharm Bull.* 2013; 3(1): 161–165, doi: [10.5681/apb.2013.027](https://doi.org/10.5681/apb.2013.027), indexed in Pubmed: [24312830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24312830/).
28. Slepchenko KG, James CBL, Li YV. Inhibitory effect of zinc on glucose-stimulated zinc/insulin secretion in an insulin-secreting β -cell line. *Exp Physiol.* 2013; 98(8): 1301–1311, doi: [10.1113/expphysiol.2013.072348](https://doi.org/10.1113/expphysiol.2013.072348), indexed in Pubmed: [23603373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23603373/).
 29. Slepchenko KG, Li YV. Rising intracellular zinc by membrane depolarization and glucose in insulin-secreting clonal HIT-T15 beta cells. *Exp Diabetes Res.* 2012; 2012: 190309, doi: [10.1155/2012/190309](https://doi.org/10.1155/2012/190309), indexed in Pubmed: [22536213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22536213/).
 30. Slucca M, Harmon JS, Oseid EA, et al. ATP-sensitive K⁺ channel mediates the zinc switch-off signal for glucagon response during glucose deprivation. *Diabetes.* 2010; 59(1): 128–134, doi: [10.2337/db09-1098](https://doi.org/10.2337/db09-1098), indexed in Pubmed: [19808893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19808893/).
 31. Gowin E, Ignaszak-Szczepaniak M, Horst-Sikorska W. Niedożywione grubasy. *Farmacja współczesna.* 2010; 3: 124–128.
 32. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357(3): 266–281, doi: [10.1056/NEJMra070553](https://doi.org/10.1056/NEJMra070553), indexed in Pubmed: [17634462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17634462/).
 33. Antonucci L, Porcu C, Iannucci G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and nutritional implications: special focus on copper. *Nutrients.* 2017; 9(10), doi: [10.3390/nu9101137](https://doi.org/10.3390/nu9101137), indexed in Pubmed: [29057834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29057834/).
 34. Jarosz M, Bułhak-Jachymczyk B. Normy żywienia człowieka. Podstawy prewencji otyłości i chorób niezakaźnych. Wyd PZWL, Warszawa 2008.
 35. Karmańska A, et al. Magnez aktualny stan wiedzy. *Bromat Chem Toksykol XLVIII.* 2015; 4: 677.
 36. Wang Y, Su H, Gu Y, et al. Carcinogenicity of chromium and chemoprevention: a brief update. *Oncotargets Ther.* 2017; 10: 4065–4079, doi: [10.2147/OTT.S139262](https://doi.org/10.2147/OTT.S139262), indexed in Pubmed: [28860815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28860815/).
 37. Wiernsperger N, Rapin J. Trace elements in glucometabolic disorders: an update. *Diabetol Metab Syndr.* 2010; 2: 70, doi: [10.1186/1758-5996-2-70](https://doi.org/10.1186/1758-5996-2-70), indexed in Pubmed: [21167072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21167072/).
 38. Klecha B, Bukowska B. Selen w organizmie człowieka – charakterystyka pierwiastka i potencjalne zastosowanie terapeutyczne. *Bromat Chem Toksykol.* 2016; XLIX(4): 818.
 39. Feldman A, Aigner E, Weghuber D, et al. The potential role of iron and copper in pediatric obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 287401, doi: [10.1155/2015/287401](https://doi.org/10.1155/2015/287401), indexed in Pubmed: [26273604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26273604/).